

Pranoprofen の眼内薬物動態と抗炎症作用への 併用散瞳剤の影響 (第2報)

—頻回点眼による検討—

小河 貴裕, 大原 國俊, 清水 昊幸

自治医科大学眼科学教室

要 約

非ステロイド性抗炎症剤 pranoprofen (PPF) 点眼後の PPF 眼内濃度と抗炎症作用について, 頻回点眼と散瞳剤(ミドリン P®, 以下 MP と略す)併用の影響を家兎眼で検討した。PPF は5分間隔で1回から4回点眼した。PPF 単独点眼群 (PPF 群) では, 房水 PPF 濃度は点眼回数に依存して増加した。PPF 点眼前に散瞳剤を点眼した群 (MP+PPF 群) でも, 房水 PPF 濃度は点眼回数に依存して増加し, 3回と4回点眼ではほぼ同じ濃度を示した。PPF の房水濃度は各点眼回数において MP+PPF 群の方が PPF 群より 3.4~5.8 倍有意に高く, 角膜, 二次房水, 虹彩毛様体濃度も同様に MP+PPF 群の方が有意に高かった。PPF は両群いずれの点眼回数においても前房穿刺後の縮瞳と房水蛋白濃度上昇を有意に抑制したが, 抑制効果に差は認められなかった。以上の結果から, MP 前投与で PPF の眼内濃度を最大にするためには PPF の5分間隔3回の頻回点眼がよいと考えられる。(日眼会誌 96:1079-1084, 1992)

キーワード: Pranoprofen, 散瞳剤, 頻回点眼, 眼内薬物濃度, 家兎眼

Effects of Pre-instilled Mydriatics on the Intraocular Concentration and Anti-inflammatory Action of Topical 0.1% Pranoprofen (2)

—Study on Multiple Dosing—

Takahiro Ogawa, Kunitoshi Ohara and Hiroyuki Shimizu

Department of Ophthalmology, Jichi Medical School

Abstract

We studied the effects of multiple dosing and pre-instilled mydriatics (0.5% tropicamide and 0.5% phenylephrine) on the intraocular concentration and anti-inflammatory action of topical 0.1% pranoprofen (PPF) in rabbit eyes. PPF was applied in a single or multiple doses: 1 to 4 times consecutively at 5-minute intervals with or without pre-instilled mydriatics. PPF concentrations in the aqueous humor increased dose-dependently. The PPF concentrations also increased dose-dependently, and reached the maximal concentration by instillation 3 times in the presence of pre-instilled mydriatics, and the concentrations were 3.4 to 5.8 times higher than those without mydriatics. The PPF concentrations in the cornea, secondary aqueous, and iris-ciliary body increased in a dose-dependent manner, and the concentrations were higher in the presence of mydriatics. PPF reduced the protein rise in the secondary aqueous and miotic responses which were seen after

別刷請求先: 329-04 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1 自治医科大学眼科学教室 小河 貴裕
(平成4年1月31日受付, 平成4年4月9日改訂受理)

Reprint requests to: Takahiro Ogawa. Department of Ophthalmology, Jichi Medical School.
3311-1 Yakushiji, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi 329-04, Japan
(Received January 31, 1992 and accepted in revised form April 9, 1992)

paracentesis. The percent inhibitions ranged from 75 to 83, but the inhibitory actions were not enhanced by increases of intraocular PPF concentrations. These data indicate that the potent anti-inflammatory actions of PPF were obtainable by a single instillation, but it might be useful to instill the drug 3 times consecutively to ensure higher intraocular drug concentrations in combination with pre-instilled mydriatics. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 1079—1084, 1992)

Key words: Pranoprofen, Mydriatics, Multiple dosing, Intraocular drug concentrations, Rabbit eyes

I 緒 言

点眼剤の眼内薬物濃度を上昇させるためには、点眼薬物濃度を高濃度にすることが望ましい。しかしながら、点眼液濃度は溶解性や安定性等の製剤的な限界や局所毒性などの副作用を考慮して決められることが多い。制限された点眼液濃度で眼内薬物濃度を高めるには、短時間で頻回に点眼する方法が有効と考えられるが、頻回点眼における薬物効果を検討したものは少ない¹⁾。

Pranoprofen (PPF と略す) は prostaglandin 生成障害作用を有する非ステロイド性抗炎症剤で²⁾、術後の房水蛋白上昇抑制作用と同様に術中縮瞳防止作用が期待できる薬物である。我々は、PPF 眼内濃度が散瞳剤であるミドリン P® の前投与によって有意に上昇することを明かにした³⁾。本実験では、PPF をより高濃度に眼内に移行させる目的で PPF の頻回点眼実験を行い、家兎眼組織への PPF 移行と前房穿刺後の炎症反応に対する抑制作用を調べ、これらに対する散瞳剤併用の影響を検討した。

II 材料および方法

1. 実験動物

体重約 2 kg の雄白色家兎 50 匹 (日本ラビット協会供給) を室温 24 ± 4 °C、湿度 55 ± 15% の環境下で 1 週間馴化を行った後、眼に異常のないことを確認し使用した。飼料は固形飼料 (ラボ RG-RO, 日本農産工業) を 1 日 80 g 与え、水は水道水を自由に摂取させた。

2. 使用薬物

非ステロイド性抗炎症剤として 0.1% PPF (ニフラン® 点眼液, 千寿), 0.5% indomethacin (インドメロール® 点眼液, IM と略す, 千寿) を用いた。散瞳剤として 0.5% tropicamide と 0.5% phenylephrine の合剤であるミドリン P® (MP と略す, 参天) を用いた。

3. 試験方法

実験群は、PPF のみを 1, 2, 3 および 4 回点眼した群 (PPF 群, 8 ~ 10 眼), MP 点眼後に PPF を同様に点眼した群 (MP + PPF 群, 8 ~ 10 眼), MP 点眼前に IM を 4 回点眼した群 (MP + IM 群, 8 眼) および MP のみを点眼した群 (MP 群, 8 眼) を設けた。以下に示した試験項目の中で、薬物濃度測定は PPF を点眼した群のみ、蛋白濃度測定は全ての群で、瞳孔径測定は MP を点眼した群のみ行った。

1) 点眼

PPF 群の点眼は、一次房水採取の 90 分前 (1 回点眼), 95 と 90 分前 (2 回点眼), 100, 95 と 90 分前 (3 回点眼), および 105, 100, 95 と 90 分前 (4 回点眼) にそれぞれ 50 μ l ずつ行った。MP + PPF 群では一次房水採取の 150 分前に MP を 50 μ l 点眼し、PPF の点眼は PPF 群と同様に行った。MP + IM 群の IM 点眼は、一次房水採取の 180, 120, 60 および 30 分前に 50 μ l ずつ 4 回行い、MP は 150 分前に 1 回点眼した。MP 群は MP のみを一次房水採取の 150 分前に 1 回点眼した。

2) 房水蛋白と PPF 濃度測定

PPF 最終点眼 90 分後に房水 (一次房水) を採取し、房水蛋白濃度と PPF 濃度を測定した。一次房水採取の 90 分後に眼球を摘出し、房水 (二次房水)、角膜、虹彩毛様体を採取し、二次房水蛋白濃度と各組織の PPF 濃度を測定した。

房水蛋白濃度は Lowry 法⁴⁾で測定した。前房穿刺後の房水蛋白濃度上昇は生食群と MP 群で大きな差がない前報の成績より³⁾、PPF と IM の蛋白濃度上昇の抑制効果は、MP 群を対照として %inhibition で示した。房水と組織の採取法、PPF の抽出と測定は前報と同様の方法によった³⁾。PPF の定量には YMC AM-302 カラム (5 μ m, 4.6 mm × 150 mm), UV 検出器 (655A, 日立製作所) の波長 275 nm を用いた。

3) 瞳孔径測定

前報と同様に、室内灯下（約 900 ルクス）で電子デジタリノギス（MAX-15、日本測定工具）を用い、一次房水穿刺直前と最大縮瞳反応を示す穿刺 5 分後に水平方向の瞳孔径を測定した³⁾。縮瞳反応は、最小瞳孔径を 2 mm と仮定し、穿刺前の瞳孔径を D_0 、穿刺後を D 、最小径を D_{min} とし

$$\%response = (D_0 - D) / (D_0 - D_{min}) \times 100$$

で求めた⁵⁾。PPF と IM の縮瞳抑制効果は、MP 群に対する %inhibition で示した。

4. 統計処理

有意差検定は Student's t-test により行った。

III 結 果

1. 一次房水の PPF 濃度

一次房水の PPF 濃度を図 1 に示した。PPF 群の 1, 2, 3 および 4 回点眼後の PPF 濃度（平均値, ng/100 μ l）は、それぞれ 10.6, 21.8, 21.2 および 33.1 で、点眼回数に依存した濃度増加を示した。1 回点眼の PPF 濃度に対し 2, 3 および 4 回点眼では、それぞれ 2.1, 2.0 および 3.1 倍の濃度比を示した。MP+PPF 群の 1, 2, 3 および 4 回点眼後の PPF 濃度（平均値, ng/100 μ l）は、それぞれ 36.2, 86.9, 123.2 および 134.4 で 3 回点眼までは点眼回数に依存した濃度増加を示したが、3, 4 回点眼ではほぼ同等であった。1 回点眼の PPF 濃度に対し 2, 3 および 4 回点眼では、それぞれ 2.4, 3.4 および 3.7 倍の濃度比を示した。

いずれの点眼回数においても、一次房水 PPF 濃度は MP+PPF 群の方が PPF 群より有意に高く（1, 2 回は $p < 0.01$, 3, 4 回は $p < 0.001$ ）、両群の各点眼回

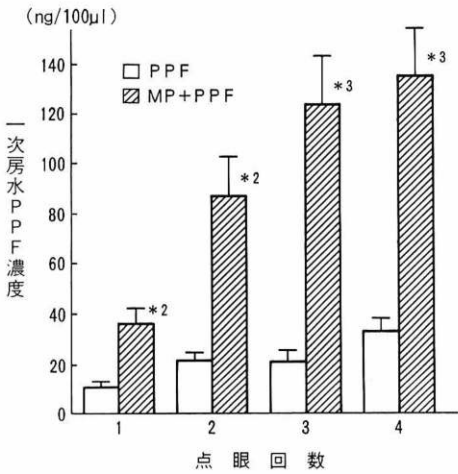


図 1 0.1%pranoprofen 頻回点眼 90 分後の一次房水薬物濃度。

PPF：0.1%pranoprofen 単独点眼。MP+PPF：ミドリン P®と 0.1%pranoprofen の併用点眼。値は平均値±標準誤差 (n=8~10) を示す。PPF 単独点眼群に対する有意差：*2； $p < 0.01$, *3； $p < 0.001$ 。

数での濃度比は 3.4（1 回）、4.0（2 回）、5.8（3 回）および 4.1（4 回）であった。

2. 角膜、二次房水、虹彩毛様体の PPF 濃度

角膜、二次房水、虹彩毛様体の PPF 濃度を表 1 に示した。角膜 PPF 濃度は、PPF 群では点眼回数に依存した増加を示し、MP+PPF 群でも点眼回数に依存して増加し、3 回と 4 回点眼ではほぼ同じ濃度を示した。いずれの点眼回数においても、角膜 PPF 濃度は MP+PPF 群の方が PPF 群より有意に高く（1 回は $p <$

表 1 0.1% pranoprofen 頻回点眼 180 分後の角膜、二次房水、虹彩毛様体薬物濃度

組 織	群	Pranoprofen 濃度 (ng/100 mg, 100 μ l)			
		点 眼 回 数			
		1	2	3	4
角 膜	PPF	325.3±54.9	442.8±55.6	377.8±25.3	571.9±57.6
	MP+PPF	550.4±46.2*2	626.4±26.7*1	790.1±61.5*3	798.2±53.6*1
二次房水	PPF	17.3±1.8	29.7±4.4	27.9±4.2	48.6±6.3
	MP+PPF	33.6±4.1*2	61.2±5.0*3	78.2±6.9*3	100.5±12.2*2
虹彩毛様体	PPF	20.8±3.2	48.2±8.4	35.9±3.8	59.4±9.7
	MP+PPF	55.2±7.5*2	78.8±14.2*2	153.6±18.5*3	144.3±14.0*3

PPF：0.1% pranoprofen 単独点眼。MP+PPF：ミドリン P®と 0.1% pranoprofen の併用点眼。サンプルはpranoprofenの最後の点眼から180分後、前房穿刺の90分後に採取した。値は平均値±標準誤差 (n=8~10) を示す。PPF単独点眼群に対する有意差：*1； $p < 0.05$, *2； $p < 0.01$, *3； $p < 0.001$

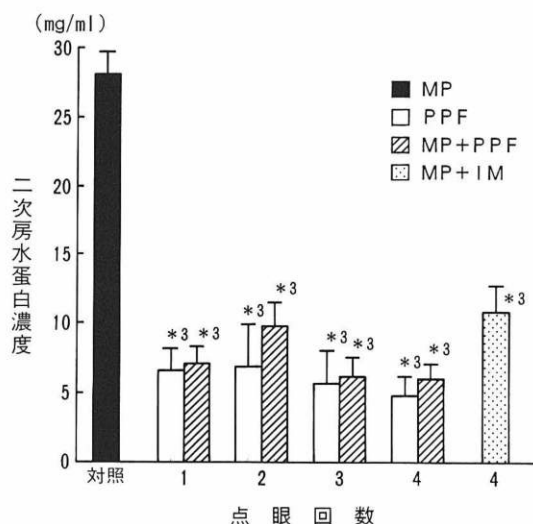


図2 前房穿刺90分後の二次房水蛋白濃度。

MP：ミドリンP®単独点眼（対照）。PPF：0.1% pranoprofen 単独点眼。MP+PPF：ミドリンP®と0.1%pranoprofenの併用点眼。MP+IM：ミドリンP®と0.5%indomethacinの併用点眼。値は平均値±標準誤差(n=8~10)を示す。対照群に対する有意差：*3； $p<0.001$ 。

0.01, 2, 4回は $p<0.05$, 3回は $p<0.001$), 両群の各点眼回数での濃度比は1.7(1回), 1.4(2回), 2.1(3回)そして1.4(4回)であった。

二次房水 PPF 濃度は, 両群ともほぼ点眼回数に依存した増加を示し, いずれの点眼回数においても, MP+PPF 群の方が有意に高く(1, 4回は $p<0.01$, 2, 3回は $p<0.001$), 両群の各点眼回数での濃度比は1.9(1回), 2.1(2回), 2.8(3回)そして2.1(4回)であった。

虹彩毛様体 PPF 濃度は, PPF 群では点眼回数に依存した増加を示し, MP+PPF 群でも点眼回数に依存して増加し, 3回と4回点眼ではほぼ同じ濃度を示した。いずれの点眼回数においても, 虹彩毛様体 PPF 濃度は MP+PPF 群の方が有意に高く(1, 2回は $p<0.01$, 3, 4回は $p<0.001$), 両群の各点眼回数での濃度比は2.7(1回), 1.6(2回), 4.3(3回)そして2.4(4回)であった。

3. 二次房水蛋白濃度

一次房水の蛋白濃度は, いずれの群においても0.5~0.9 mg/ml でほぼ同じであった。各群の二次房水蛋白濃度を図2に示した。二次房水蛋白濃度(平均値, mg/ml)は MP 群(対照)が27.9と増加したのに

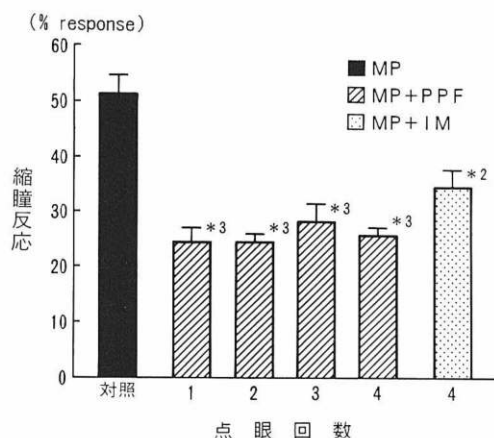


図3 前房穿刺5分後の縮瞳反応。

MP：ミドリンP®単独点眼（対照）。MP+PPF：ミドリンP®と0.1%pranoprofenの併用点眼。MP+IM：ミドリンP®と0.5%indomethacinの併用点眼。値は平均値±標準誤差(n=8~10)を示す。対照群に対する有意差：*2； $p<0.01$, *3； $p<0.001$ 。

対し, PPF 群の1, 2, 3および4回点眼では, それぞれ6.6, 6.9, 5.7および4.8となり, すべての回数で MP 群に比して有意に蛋白濃度上昇は低く($p<0.001$), 抑制率はそれぞれ76.3, 75.3, 79.6および82.8%であった。

MP+PPF 群の1, 2, 3および4回点眼では, それぞれ7.1, 9.8, 6.2および6.0となり, すべての回数で有意な抑制効果が認められ($p<0.001$), 抑制率はそれぞれ74.6, 64.9, 77.8および78.5%であった。両群の同じ点眼回数ごとの蛋白濃度に有意差はなかった。

MP+IM 群の4回点眼では二次房水蛋白濃度は10.8で有意な蛋白濃度上昇の抑制効果が認められ($p<0.001$), 抑制率は61.3%であったが, PPF 群の4回点眼, MP+PPF 群の3, 4回点眼よりも有意に弱かった($p<0.05$)。

4. 瞳孔径

MP, MP+PPF, MP+IM 群の縮瞳反応(% response)を図3に示した。MP 群の%response(平均値)が51.0に対して, MP+PPF 群の1, 2, 3および4回点眼では, それぞれ24.1, 24.1, 28.0および25.5となり, すべての回数で有意な縮瞳反応の抑制効果が認められ($p<0.001$), 抑制率はそれぞれ52.7, 52.7, 45.1および50.0%とほぼ同じであった。

MP+IM 群の4回点眼でも%responseは34.3で

有意な縮瞳反応の抑制効果が認められたが($p < 0.01$), 抑制率は32.7%で, MP+PPF群の1, 2, 4回点眼よりも有意に弱かった($p < 0.05$).

IV 考 按

頻回点眼あるいは異種の薬物が併用される場合, その点眼量あるいは点眼間隔などはbioavailabilityに影響を与える重要な因子と考えられている⁶⁾. 本実験の条件は既報³⁾の試験成績に基づきMPは一次房水穿刺の150分前に1回点眼, PPFは一次房水採取時に眼内薬物濃度が最も高くなるよう前房穿刺の90分前に点眼した.

Chraiら⁷⁾は家兎眼に50 μ l点眼後の結膜嚢内残存量は, 点眼後約5分で正常涙液量約7.5 μ lに戻ると報告している. また, Sugayaら⁸⁾は点眼剤の点眼間隔は5分以上あける必要があると報告していることから, 点眼の時間間隔を5分とすれば涙液内残留薬物による影響がなく, 頻回点眼を1回点眼の加算として適応できると考えられた.

本剤の頻回点眼の効果を比較する対照薬物にIM点眼液を用いたため, IMの点眼条件は臨床の用法用量に従った⁹⁾¹⁰⁾. 正常家兎眼でのPPFの眼内薬物動態については既に報告したが¹¹⁾, 本実験では, 白内障術前点眼を想定し, 術中あるいは術終了時の眼内薬物濃度を知らため, 前房穿刺90分後でPPF頻回点眼約180分後の眼内薬物濃度の定量を行った.

一次房水PPF濃度はPPF, MP+PPF両群とも点眼回数に依存して増加した. Chraiら¹²⁾は同一種類の点眼剤50 μ lを2回点眼後, 2回目の点眼による涙液内薬物濃度増加は点眼間隔5分の場合が最大であると報告しており, 本実験結果でもPPFは5分間隔の点眼で前房水に効率よく移行すると考えられる. 抗生剤であるlomefloxacinでも同様の結果が得られており¹³⁾, 水性点眼剤を頻回点眼して効率よく眼内移行させるには5分間隔で点眼するのがよいと考えられる.

PPF群とMP+PPF群の各点眼回数での一次房水中のPPF濃度比は, MP+PPF群の方が3.4~5.8倍有意に高く, 頻回点眼においてもMPの併用がほぼ同じ比率で房水内PPF濃度を増加させることが示された. MP+PPF群の3回と4回点眼のPPF濃度がほぼ同じであったことより, MP前投与で房水内PPF濃度を最大にするためにはPPF点眼は3回必要であることが示唆された. その濃度はPPFのみを1回だけ点眼した場合の約12倍であった. 角膜や二次房水およ

び虹彩毛様体のPPF濃度も同様の傾向を示し, 点眼回数に比例して薬物濃度が上昇し, MP前投与による薬物濃度の上昇が明らかとなった.

虹彩毛様体がprostaglandins(PGs)の主たる産生組織であり¹⁴⁾, 前房穿刺により虹彩組織から主にPGsが生合成され, 房水蛋白濃度の増加および縮瞳が惹き起こされる¹⁵⁾¹⁶⁾. このため, PPFの眼内濃度が上昇すれば, 二次房水蛋白濃度の上昇や縮瞳防止作用が増強すると予測された. 二次房水蛋白濃度の増加に対してPPF群は1回点眼から4回頻回点眼まではほぼ同様の抑制効果であり, 抑制率は75~83%であった. MP+PPF群でも各点眼回数で対照群に対して有意な抑制効果が認められ, 抑制率は65~79%で各点眼回数ともPPF群と同程度の抑制効果であった. 前房穿刺後5分の縮瞳に対しては, MP+PPF群の各点眼回数で対照群に対して有意な抑制効果が認められ, 抑制効果はIMより高いものであったが点眼回数による差はなく, 抑制率は50%前後であった.

本実験モデルは前房穿刺という単純な機械刺激による炎症反応系であり, PPF群の1回点眼ですでに強い効果を示したことより, PPF眼内濃度上昇にともなう薬理効果の増強は明らかにはできなかった. しかしながら, PPFの1回点眼で治療効果が不十分な症例に対しPPFの眼内濃度を上昇させて薬理効果を期待するには, MP併用でPPFの頻回点眼が有効と考えられる.

MP併用のPPF眼内濃度の上昇機序については, MPの防腐剤である塩化ベンザルコニウムによる角膜上皮障害に伴うPPFの角膜透過性亢進が¹⁷⁾¹⁸⁾, あるいはMPの他成分との相互作用による可能性が考えられる. 著者らの実験によれば, MPの防腐剤による角膜上皮障害を示唆する結果は得られていない(未発表データ). MP+PPF群において, 一次房水と角膜薬物濃度が3回と4回のPPF点眼ではほぼ同じであったことは, MP成分とPPFとの相互作用を示唆するものであろう. 3回点眼まではMP成分との相互作用で角膜や前房水へのPPFの移行量が増加したが, 4回点眼では相互作用を起こす薬物濃度が不足するためにPPFの移行量が増加しなかった可能性が高い. PPFと相互作用を起こす可能性のあるMP成分は, 4級アンモニウム化合物であるphenylephrineが考えられ, イオン対を形成するために脂溶性が高まり角膜透過が増大したと推察される¹⁹⁾²⁰⁾.

PPFの眼内濃度は頻回点眼とMP併用により有意

に増加する。前房穿刺モデルではPPF眼内濃度上昇にともなう薬理効果の増強は明らかにはできなかった。しかしながら、眼内PPF濃度を高めてPPFの治療効果を確実にするには、PPFの5分間隔3回の頻回点眼がよいと考えられる。消炎を目的とする点眼剤は散瞳剤と併用されることが多いため、本実験の結果を参考に点眼方法を考慮すべきと考えられた。

本論文の一部は第9回日本眼薬理学会で発表した。

文 献

- 1) Lewis RD, Schoenwald RD, Barfknecht CF: Aminozolamide suspension: The role of the vehicle in a topical carbonic anhydrase inhibitor. *J Ocular Pharmacol* 4: 215—219, 1988.
- 2) 今吉朋憲, 岩久義範, 寺澤道夫, 他: Pranoprofen (Niflan®) の炎症性疼痛および prostaglandin 合成に対する作用. *炎症* 4: 223—227, 1984.
- 3) 小河貴裕, 大原國俊, 大平光彦: 併用散瞳剤の pranoprofen 眼内薬物動態と抗炎症作用への影響. *日眼会誌* 92: 1510—1519, 1988.
- 4) Lowry OH, Rosenbrough NS, Farr AL, et al: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265—275, 1951.
- 5) 大原國俊, 水流忠彦: 前房穿刺後の縮瞳と房水蛋白増加に対するジクロフェナクナトリウムの作用. *日眼会誌* 89: 977—982, 1985.
- 6) 松田弘幸: 点眼剤の Bioavailability. *眼紀* 26: 1516—1523, 1975.
- 7) Chrai SS, Patton TF, Mehta A, et al: Lacrimal and instilled fluid dynamics in rabbit eyes. *J Pharm Sci* 62: 1112—1121, 1973.
- 8) Sugaya M, Nagataki S: Kinetics of topical pilocarpine in the human eye. *Jpn J Ophthalmol* 22: 127—141, 1978.
- 9) 江口甲一郎, 大原國俊, 戸張幾生, 他: インドメタシン油性点眼の術後炎症消炎効果—二重盲検法による白内障全摘出術後の消炎効果について—. *日眼会誌* 86: 2198—2212, 1982.
- 10) 松下卓郎, 大原國俊, 清水晃幸: 水晶体囊外摘出術と超音波乳化吸引術における術中の縮瞳と術後炎症に対するインドメタシン点眼の効果. *日眼会誌* 87: 431—436, 1983.
- 11) 小河貴裕, 山本峰子, 小笠原朗子, 他: 非ステロイド性抗炎症剤 Pranoprofen (ニフラン®点眼液) の眼組織内移行. *眼紀* 37: 829—834, 1986.
- 12) Chrai SS, Makoid MC, Eriksen SP, et al: Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. *J Pharm Sci* 63: 333—338, 1974.
- 13) 鮫島昭悟, 小河貴裕, 内田幸男: NY-198 (Lomefloxacin) の房水中での有効濃度維持のための点眼方法の検討. *あたらしい眼科* 8: 285—289, 1991.
- 14) Stjernschantz J: Autacoids and neuro-peptides, in Sears ML (ed): *Pharmacology of the Eye*, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, Springer-Verlag, 311—365, 1984.
- 15) Cole DF, Unger WG: Prostaglandins as mediators for the responses of the eye to trauma. *Exp Eye Res* 17: 357—368, 1973.
- 16) Eakins KE: Prostaglandin and non-prostaglandin mediated breakdown of the blood aqueous barrier. *Exp Eye Res* 25(Suppl): 483—498, 1977.
- 17) Green K, Tonjum A: Influence of various agents on corneal permeability. *Am J Ophthalmol* 72: 897—905, 1971.
- 18) Gasset AR, Ishii Y, Kaufman HE, et al: Cytotoxicity of ophthalmic preservatives. *Am J Ophthalmol* 78: 98—105, 1974.
- 19) 不破龍登代, 竹中英雄, 金庭延慶, 他: 薬物の吸収. 最新薬剤学. 東京, 広川書店, 331—334, 1984.
- 20) 本瀬賢治: 点眼剤. 東京, 南山堂, 185—199, 1984.